

JP10287651

Publication Title:

PROPANOLAMINE DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION, MEDICINE
CONTAINING THE SAME, AND USE THEREOF

Abstract:

Abstract of JP10287651

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having hypolipemic action, hence effective for treatment of polysarcia and insufficiency in lipid metabolism. SOLUTION: This compound shown by formula I (R_1 and R_2 are each a cycloalkyl having 3-8 cyclocarbon atoms, phenyl, naphthyl, phenanthryl, and so on; R_3 , R_4 , and R_5 are each H, F, Cl, Br, and so on; X is CH or NH; Y is CH, NH, and so on) is obtained preferably by reacting an imine of formula II with a ketone of formula III in a solvent such as ethanol at a temp. of 20-150 deg.C to give a ketone compound of formula IV, which is then reduced by a reducing agent such as NaBH₄ in a solvent such as methanol at a temp. of -30 to 40 deg.C. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide acf

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-287651

(43) 公開日 平成10年(1998)10月27日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I
C 0 7 D 213/30		C 0 7 D 213/30
A 6 1 K 31/44	ADN	A 6 1 K 31/44
31/47		31/47
31/505		31/505
C 0 7 D 213/65		C 0 7 D 213/65

審査請求 未請求 請求項の数12 F D (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-107161	(71) 出願人	397056695 ヘキスト・マリオン・ルセル・ドイチュラ ント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシユレ ンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国デー-65929フランクフ ルト・アム・マイン、ブリュニングシユト ラーセ50
(22) 出願日	平成10年(1998)4月3日	(72) 発明者	ハイナー・グロムビク ドイツ連邦共和国65719ホーフハイム、ア ム・ローツエンヴァルト42
(31) 優先権主張番号	1 9 7 1 3 8 6 5 : 9	(74) 代理人	弁理士 高木 千嘉 (外1名)
(32) 優先日	1997年4月4日		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		
(31) 優先権主張番号	1 9 8 0 2 5 3 0 : 0		
(32) 優先日	1998年1月26日		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

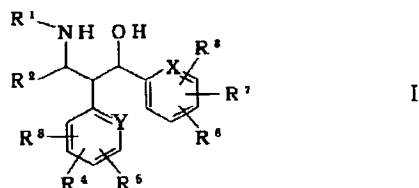
(54) 【発明の名称】 プロパノールアミン誘導体、それらの製法、それらを含む薬剤およびそれらの使用

(57) 【要約】

【課題】 新規な置換されたプロパノールアミン誘導体
およびその酸付加塩の提供。

【解決手段】 この化合物は、式 I

【化1】

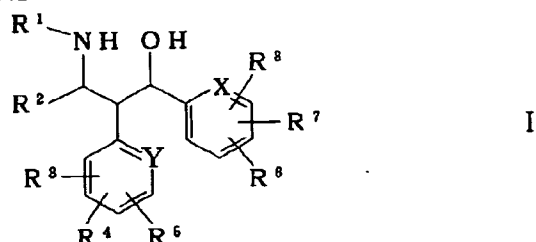


(式中、R¹およびR²はC₃₋₈のシクロアルキルなど、
R³~R⁸は水素、フッ素、塩素、臭素、沃素、OH、C
F₃など、XおよびYはCHまたはNHであるが同時に
CHとなることはない)で示され、医薬、例えば脂血低
下剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I

【化1】



のアロパノールアミン誘導体またはその生理学的に許容し得る酸付加塩。上記式において、

R^1 および R^2 は、相互に独立して、3～8個の環炭素原子を有するシクロアルキル、フェニル、ナフチル、フェナントリル、ピリジル、チエニル、フリル、ピリミジル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、クマリニル、フタルイミジル、キノリル、ピペラジニル、テトラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリルまたはこれらのチエノー、ピリジノーまたはベンゾー縮合誘導体であり、そしてそのシクロアルキル環、芳香族またはヘテロ芳香族環は、1～3個の弗素、塩素、臭素、沃素、OH、 CF_3 、 $-NO_2$ 、CN、 (C_1-C_8) －アルコキシ、 (C_1-C_8) －アルキル、 NH_2 、 $-NH-R^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-(C=O)-R^{12}$ 、 (C_1-C_6) －アルキル－OH、 (C_1-C_6) －アルキル－ $(-OH)^+$ －フェニル、 (C_1-C_6) －アルキル－ CF_3 、 (C_1-C_6) －アルキル－ NO_2 、 (C_1-C_6) －アルキル－CN、 (C_1-C_6) －アルキル－ NH_2 、 (C_1-C_6) －アルキル－ $NH-R^9$ 、 (C_1-C_6) －アルキル－ $N(R^9)R^{10}$ 、 (C_1-C_6) －アルキル－ CHO 、 (C_1-C_6) －アルキル－ $COOH$ 、 (C_1-C_6) －アルキル－ $COOR^{11}$ 、 (C_1-C_6) －アルキル－ $(C=O)-R^{12}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ －アルキル－OH、 $-O-(C_1-C_6)$ －アルキル－ CF_3 、 $-O-(C_1-C_6)$ －アルキル－ NO_2 、 $-O-(C_1-C_6)$ －アルキル－CN、 $-O-(C_1-C_6)$ －アルキル－ NH_2 、 $-O-(C_1-C_6)$ －アルキル－ $NH-R^9$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ －アルキル－ $N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ －アルキル－ CHO 、 $-O-(C_1-C_6)$ －アルキル－ $COOH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ －アルキル－ $COOR^{11}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ －アルキル－ $(C=O)-R^{12}$ 、 $-N-SO_3H$ 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ －アルキル－ $-O-(C_1-C_6)$ －アルキルフェニル（アルキル基は、1個または2個以上の水素は弗素により置換されていてもよい）によって置換されていてもよく； $R^3\sim R^8$ は、相互に独立して、水素、弗素、塩素、臭素、沃素、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 (C_1-C_8) －アルコキシ、 (C_1-C_8) －アルキル、 NH_2 、 $-NH-R^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-(C=O)-R^{12}$ （アルキル基は、1個または2個以上の水素は弗素により置換されていてもよい）であり；

$(R^9)R^{10}$ 、 CHO 、 $-COOH$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-(C=O)-R^{12}$ （アルキル基は、1個または2個以上の水素は弗素により置換されていてもよい）であり； $R^9\sim R^{12}$ は、相互に独立して、水素、 (C_1-C_8) －アルキルであり；Xは、CH、NHであり；Yは、CH、NHである；但し、基 R^1 、 R^2 、XおよびYは、同時に、

R^1 がフェニルであり、

R^2 がフェニルであり、

XがCHであり、

YがCHであることはない。

【請求項2】 R^1 および R^2 は、相互に独立して、3～8個の環炭素原子を有するシクロアルキル、フェニル、ナフチル、チエニル、フリル、ピリミジル、チアゾリル、イミダゾリル、フタルイミジル、キノリル、ピペラジニル、テトラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリルまたはこれらのチエノー、ピリジノーまたはベンゾー縮合誘導体でありそしてシクロアルキル環、芳香族またはヘテロ芳香族環は、1～3個の弗素、塩素、臭素、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 (C_1-C_8) －アルコキシ、 (C_1-C_8) －アルキル、 NH_2 、 $-NH-R^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-(C=O)-R^{12}$ （アルキル基は、1個または2個以上の水素は弗素により置換されていてもよい）によって置換されていてもよく； $R^3\sim R^8$ は、相互に独立して、水素、弗素、塩素、臭素、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 (C_1-C_8) －アルコキシ、 (C_1-C_8) －アルキル、 NH_2 、 $-NH-R^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-(C=O)-R^{12}$ （アルキル基は、1個または2個以上の水素は弗素により置換されていてもよい）であり； $R^9\sim R^{12}$ は、相互に独立して、水素、 (C_1-C_8) －アルキルであり；Xは、CH、NHであり；Yは、CH、NHである；但し、基 R^1 、 R^2 、XおよびYは、同時に R^1 がフェニルであり、 R^2 がフェニルであり、XがCHであり、YがCHであることはない請求項1記載の式Iの化合物またはその生理学的に許容し得る酸付加塩。

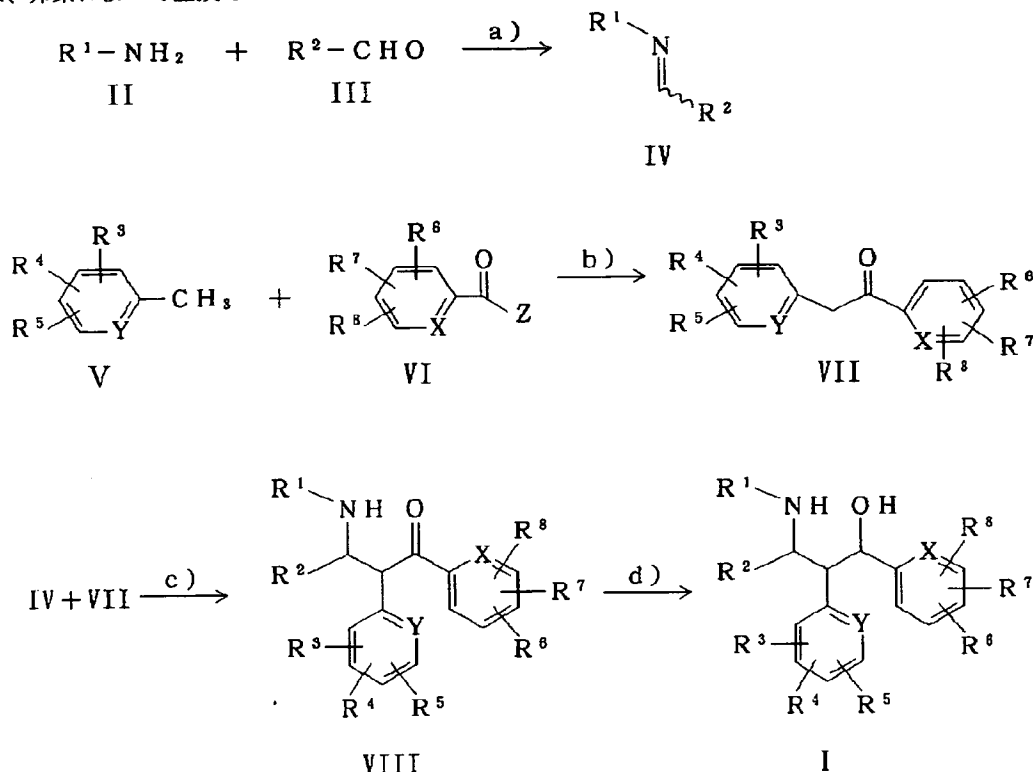
【請求項3】 R^1 は、ピリジル、ピリミジル、チエニル、チアゾリルでありそしてこのヘテロ芳香族環は、1～3個の弗素、塩素、臭素、沃素、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 (C_1-C_8) －アルコキシ、 (C_1-C_8) －アルキル、 NH_2 、 $-NH-R^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 CHO 、 $-COOH$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-(C=O)-R^{12}$ によって置換されていてもよく； R^2 は、フェニルでありそしてこの芳香族環は、1～3個の弗素、塩素、臭素、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 (C_1-C_8) －アルコキシ、 (C_1-C_8) －アルキル、 NH_2 、 $-NH-R^9$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-(C=O)-R^{12}$ によって置換されていてもよく； $R^3\sim R^8$

は、相互に独立して、水素、弗素、塩素、臭素、沃素、OH、CF₃、NO₂、CN、(C₁~C₈)-アルコキシ、(C₁~C₈)-アルキル、NH₂、-NH-R⁹、-N(R⁹)R¹⁰、CHO、-COOH、-COOR¹¹、-(C=O)-R¹² (アルキル基は、1個または2個以上の水素は、弗素によって置換されていてもよい) であ

り；R⁹~R¹²は、相互に独立して、水素、(C₁~C₈)-アルキルであり；Xは、CHであり；Yは、NHである請求項1または2記載の式Iの化合物またはその生理学的に許容し得る酸付加塩。

【請求項4】 次の反応スキーム

【化2】



によって、

(a) 式IIのアミンと式IIIのアルデヒドとの反応によって、式IV (式中、R¹およびR²は式Iに対して示した意義を有す) のイミンを製造し、そして

(b) 式Vの化合物と式VIの化合物との反応によって、式VII (式中、X、YおよびR³~R⁸は式Iに対して示した意義を有す) のケト化合物を製造し、そして

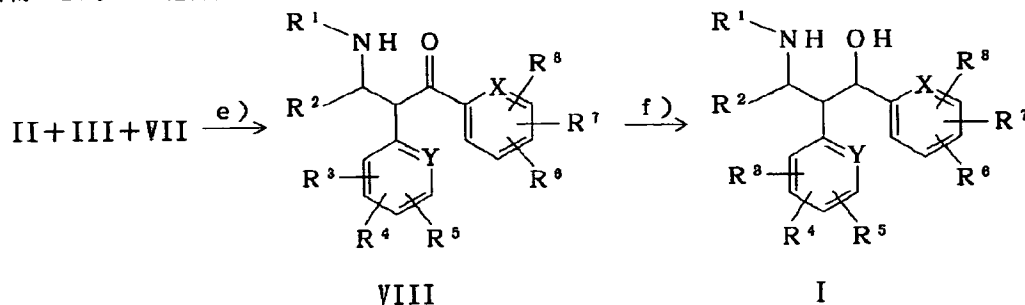
(c) 化合物IVと式VIIの化合物との反応によって、式V

III (式中、X、YおよびR¹~R⁸は式Iに対して示した意義を有す) の化合物を製造し、そして

(d) 式VIIIの化合物を、適当な還元剤を使用して、適当な溶剤中で-30℃~+40℃の温度で還元して式Iの化合物を得ることからなる請求項1~3の何れかの項記載の式Iの化合物の製法。

【請求項5】 次の反応スキーム

【化3】



によって、

(e) 式II、IIIおよびVIIの化合物を、適当な溶剤中で20℃~150℃の温度で反応させて式VIIIの化合物を

得、そして

(f) 式VIIIの化合物を、適当な還元剤を使用して、適当な溶剤中で-30℃~+40℃の温度で還元して式I

の化合物を得ることからなる請求項1～3の何れかの項記載の式Iの化合物の製法。

【請求項6】 請求項1～3の何れかの項記載の1種または2種以上の化合物を含有する薬剤。

【請求項7】 請求項1～3の何れかの項記載の1種または2種以上の化合物および1種または2種以上の脂血低下活性化化合物を含有する薬剤。

【請求項8】 脂質代謝の疾患を治療する医薬として使用するための請求項1～3の何れかの項記載の化合物。

【請求項9】 活性化化合物を医薬的に適当な担体と混合しそしてこの混合物を投与に適した形態にすることからなる請求項1～3の何れかの項記載の1種または2種以上の化合物を含有する薬剤の製法。

【請求項10】 高脂血症を治療する医薬を製造するための請求項1～3の何れかの項記載の化合物の使用。

【請求項11】 血清コレステロールレベルに影響を与える医薬を製造するための請求項1～3の何れかの項記載の化合物の使用。

【請求項12】 動脈硬化症状を予防する医薬を製造するための請求項1～3の何れかの項記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

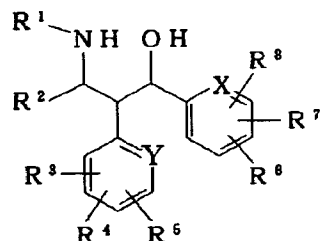
【0001】本発明は、置換されたプロパノールアミン誘導体およびその酸付加塩に関するものである。肥満症および脂質代謝の障害の治療に対して、すでに、いくつかの級の活性化化合物が記載されている：

- 重合体状吸着剤、例えばコレステラミン
- ベンゾチアゼピン (WO 93/16055)
- 胆汁酸二量体およびコンジュゲート (EP 0 489 423)
- 4-アミノ-2-ウレイドピリミジン-5-カルボキシアミド (EP 0 557 879)。

本発明は、治療的に利用することのできる脂血低下作用を示す化合物を利用せんとする目的に基づくものである。

【0002】それ故に、本発明は、式I

【化4】



I

のプロパノールアミン誘導体およびその生理学的に許容し得る酸付加塩に関するものである。

【0003】上記式において、R¹およびR²は、相互に独立して、3～8個の環炭素原子を有するシクロアルキル、フェニル、ナフチル、フェナントリル、ピリジル、

チエニル、フリル、ピリミジル、インドリル、チアゾリル、イミダゾリル、クマリニル、フタルイミジル、キノリル、ピペラジニル、テトラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリルまたはこれらのチエノー、ピリジノーまたはベンゾ縮合誘導体であり、そしてそのシクロアルキル環、芳香族またはヘテロ芳香族環は、1～3個の弗素、塩素、臭素、沃素、OH、CF₃、-NO₂、CN、(C₁-C₈)-アルコキシ、(C₁-C₈)-アルキル、NH₂、-NH-R⁹、-N(R⁹)R¹⁰、CHO、-COOH、-COOR¹¹、-(C=O)-R¹²、(C₁-C₆)-アルキル-OH、(C₁-C₆)-アルキル(-OH)-フェニル、(C₁-C₆)-アルキル-CF₃、(C₁-C₆)-アルキル-NO₂、(C₁-C₆)-アルキル-CN、(C₁-C₆)-アルキル-NH₂、(C₁-C₆)-アルキル-NH-R⁹、(C₁-C₆)-アルキル-N(R⁹)R¹⁰、(C₁-C₆)-アルキル-CHO、(C₁-C₆)-アルキル-COOH、(C₁-C₆)-アルキル-COOR¹¹、(C₁-C₆)-アルキル-(C=O)-R¹²、-O-(C₁-C₆)-アルキル-OH、-O-(C₁-C₆)-アルキル-CF₃、-O-(C₁-C₆)-アルキル-NO₂、-O-(C₁-C₆)-アルキル-CN、-O-(C₁-C₆)-アルキル-NH₂、-O-(C₁-C₆)-アルキル-NH-R⁹、-O-(C₁-C₆)-アルキル-N(R⁹)R¹⁰、-O-(C₁-C₆)-アルキル-CHO、-O-(C₁-C₆)-アルキル-COOH、-O-(C₁-C₆)-アルキル-COOR¹¹、-O-(C₁-C₆)-アルキル-(C=O)-R¹²、-N-SO₃H、-SO₂-CH₃、-O-(C₁-C₆)-アルキル-O-(C₁-C₆)-アルキルフェニル(アルキル基は、1個または2個以上の水素は弗素により置換されていてもよい)によって置換されていてもよく；R³～R⁸は、相互に独立して、水素、弗素、塩素、臭素、沃素、OH、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₈)-アルコキシ、(C₁-C₈)-アルキル、NH₂、-NH-R⁹、-N(R⁹)R¹⁰、CHO、-COOH、-COOR¹¹、-(C=O)-R¹²(アルキル基は、1個または2個以上の水素は、弗素により置換されていてもよい)であり；R⁹～R¹²は、相互に独立して、水素、(C₁-C₈)-アルキルであり；Xは、CH、NHであり；Yは、CH、NHである；但し、基R¹、R²、XおよびYは、同時に、R¹がフェニルであり、R²がフェニルであり、XがCHであり、YがCHであることはない。

【0004】式Iの好ましい化合物は、1個または2個以上の基が次の意義を有する化合物およびその生理学的に許容し得る塩である。R¹およびR²は、相互に独立して、3～8個の環炭素原子を有するシクロアルキル、フェニル、ナフチル、チエニル、フリル、ピリミジル、チアゾリル、イミダゾリル、フタルイミジル、キノリル、ピペラジニル、テトラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリルまたはこれらのチエノー、ピリジノーまたはベンゾ

—縮合誘導体であり、そしてシクロアルキル環、芳香族またはヘテロ芳香族環は、1～3個の弗素、塩素、臭素、OH、CF₃、NO₂、CN、(C₁—C₈)—アルコキシ、(C₁—C₈)—アルキル、NH₂、—NH—R⁹、—N(R⁹)R¹⁰、—COOH、—COOR¹¹、—(C=O)—R¹²（アルキル基は、1個または2個以上の水素は弗素により置換されていてもよい）によって置換されていてもよく；R³～R⁸は、相互に独立して、水素、弗素、塩素、臭素、OH、CF₃、NO₂、CN、(C₁—C₈)—アルコキシ、(C₁—C₈)—アルキル、NH₂、—NH—R⁹、—N(R⁹)R¹⁰、—COOH、—COOR¹¹、—(C=O)—R¹²（アルキル基は、1個または2個以上の水素は弗素により置換されていてもよい）であり；R⁹～R¹²は、相互に独立して、水素、(C₁—C₈)—アルキルであり；Xは、CH、NHであり；Yは、CH、NHである；但し、基R¹、R²、XおよびYは、同時にR¹がフェニルであり、R²がフェニルであり、XがCHであり、YがCHであることはない。

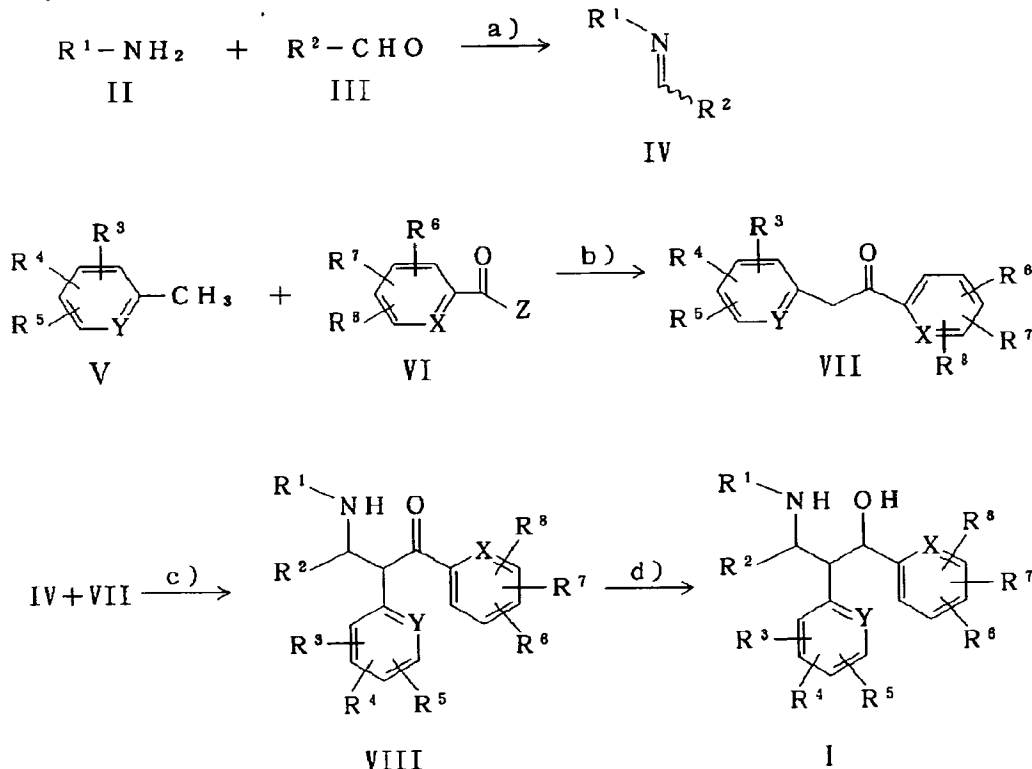
【0005】式Iの特に好ましい化合物は、1個または2個以上の基が次の意義を有する化合物およびその生理学的に許容し得る酸付加塩である。R¹は、ピリジル、ピリミジル、チエニル、チアゾリルでありそしてこのヘテロ芳香族環は、1～3個の弗素、塩素、臭素、沃素、OH、CF₃、NO₂、CN、(C₁—C₈)—アルコキシ、(C₁—C₈)—アルキル、NH₂、—NH—R⁹、—N(R⁹)R¹⁰、CHO、—COOH、—COOR¹¹、

—(C=O)—R¹²によって置換されていてもよく；R²は、フェニルでありそしてこの芳香族環は、1～3個の弗素、塩素、臭素、OH、CF₃、NO₂、CN、(C₁—C₈)—アルコキシ、(C₁—C₈)—アルキル、NH₂、—NH—R⁹、—N(R⁹)R¹⁰、—COOH、—COOR¹¹、—(C=O)—R¹²によって置換されていてもよく；R³～R⁸は、相互に独立して、水素、弗素、塩素、臭素、沃素、OH、CF₃、NO₂、CN、(C₁—C₈)—アルコキシ、(C₁—C₈)—アルキル、NH₂、—NH—R⁹、—N(R⁹)R¹⁰、CHO、—COOH、—COOR¹¹、—(C=O)—R¹²（アルキル基は、1個または2個以上の水素は弗素により置換されていてもよい）であり；R⁹～R¹²は、相互に独立して、水素、(C₁—C₈)—アルキルであり；Xは、CHであり；Yは、NHである。

【0006】生理学的に許容し得る酸付加塩は、“Deutschen Arzneibuch” [“German Pharmacopeia”] (9th Edition 1986, Official Edition, Deutscher Apotheker-Verlag Stuttgart), 19頁における定義による容易に水—溶性、可溶性およびより低い可溶性の化合物を意味するものとして理解されるべきである。本発明は、式Iの異性体混合物および式Iのエナンチオマーの両方に関するものである。さらに、本発明は、式Iのプロパノールアミン誘導体の製法に関する。

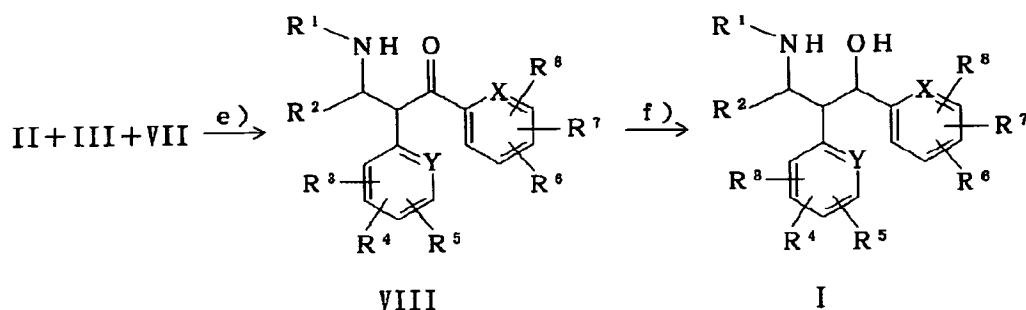
【0007】方法A：

【化5】



【0008】方法B：

【化6】



式Iの化合物を製造する方法Aは、(a)文献の方法によって、型IIのアミンおよび型IIIのアルデヒドから、 R^1 および R^2 により置換されたそして文献から未知のイミン(式中、 R^1 および R^2 は、式Iに対して示した意義を有す)を製造することからなる。これを実施するために、例えば、希釈しない形態でまたは適当な溶剤、例えばエタノール、トルエンまたは酢酸中で酸、例えばp-トルエンスルホン酸を添加しまたは添加することなしに、 $20^\circ \sim 150^\circ\text{C}$ の温度で、アミンIIおよびアルデヒドIIIを反応させる。

【0009】基 $R^3 \sim R^8$ によって置換された式VII(式中、 $R^3 \sim R^8$ は、式Iに対して示した意義を有す)のケト化合物は、文献から既知の方法によってまたはこのような方法にしたがって製造される。すなわち、例えば、ピコリン誘導体Vを、n-ブチルリチウムのような適当な塩基で金属化しそしてテトラヒドロフランまたは他の適当な溶剤中で -80°C と 20°C との間の温度で、例えばカルボン酸ジアルキルアミドまたはエステルとして存在する相当するカルボン酸誘導体VIと反応させる。式VIIの化合物は、それぞれの場合において基 $R^3 \sim R^8$ ($R^3 \sim R^8$ は、式Iに対して示した意義を有す)によって置換されている型IVのイミンおよび型VIIのケトンと反応させることによって得られる。この反応は、例えば、これらの2種の化合物を、それら自体で溶剤なしで混合しそしてその後加熱することによって、またはこれらの2種の化合物を、適当な溶剤、例えばエタノール、トルエン、ジグライムまたはテトラデカン中において $20^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ の温度で混合することによって実施することができる(c)。

【0010】型VIIIのケト化合物は、 NaBH_4 または他の適当な還元剤を使用して、適当な溶剤、例えばメタノール、THFまたはTHF/水中で -30°C と $+40^\circ\text{C}$ との間の温度で還元して、型Iのヒドロキシ化合物を得る。式Iの化合物は、基 $R^3 \sim R^8$ によって置換されていてもよくそして $R^3 \sim R^8$ は式Iに対して示した意義を有す(d)。式Iの化合物は、異性体混合物として上述した還元によって得られる。異なる異性体は、分別結晶化によってまたはカラムクロマトグラフィーによって相互の異性体から分離することができる。純粋なエナンチオマーは、キラルカラム物質上のクロマトグラフィーによ

ってまたはJ. Org. Chem. 44, 1979, 4891に記載されているような光学的に活性な補助試薬を使用する文献から既知の方法によって、式Iの化合物のラセミ体から得ることができる。

【0011】式Iの化合物を製造する方法Bは、方法Aにおけるようなイミン化合物IVを製造しそして単離するものではなく、ケトンVII、アミンIIおよびアルデヒドIIIの3種の成分の反応において、基 $R^3 \sim R^8$ により置換された型VIIIの化合物を製造することからなる。これを実施するために、これらの3種の成分を、希釈しない形態でまたは適当な溶剤、例えばエタノール、テトラデカンまたはトルエン中で $20^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ の温度で反応させるものである(e)。化合物VIIIは、方法Aに記載したように還元されて式Iの化合物が得られる(f)。この化合物VIIIは精製されたケトンとして使用することができるけれども、上述した反応からの粗製生成物として使用することもできる。

【0012】本発明は、また、非毒性の不活性な医薬的に適当な賦形剤に加えて本発明による1種または2種以上の活性化合物を含有する、または本発明による1種または2種以上の化合物からなる医薬製剤、およびこれらの製剤を製造する方法に関するものである。非毒性の不活性な医薬的に適当な賦形剤は、活性化合物と混合した後投与に適した形態にされる医薬的に許容し得る固体、半固体または液状の希釈剤、増量剤およびすべての型の処方補助剤である。

【0013】本発明による化合物の適当な投与形態は、例えば錠剤、被覆錠剤、カプセル、ピル、水性の溶液、懸濁液およびエマルジョン、適当である場合は、滅菌した注射用溶液、非水性のエマルジョン、懸濁液および溶液、スプレーおよび活性化合物を徐放する製剤形態である。治療的に活性な化合物は、有利には、全混合物の約0.1~99.0重量%、好ましくは0.5~70.0重量%の濃度において、上述した医薬製剤中に存在させなければならない。スプレーの形態の溶液そしてまたエロゾルの投与濃度は、一般に0.1~20重量%、好ましくは0.5~5重量%である。

【0014】本発明による活性化合物のほかに、上述した医薬製剤は、また他の医薬的に活性な化合物を含有することができる。上述した医薬製剤は、既知方法によ

て、例えば活性化合物を賦形剤と混合する慣用のやり方で製造される。活性化合物または医薬製剤は、経口的に、非経口的に、腹腔内的におよび（または）直腸的に投与することができる。例えば脂血低下剤として利用することのできる本発明の化合物およびその塩は、賦形剤と一緒に活性物質の有効な量を含有するそして経腸的および非経口的投与に適した医薬製剤の製造に使用することができる。好ましくは、希釈剤または賦形剤、例えばラクトース、デキストロース、甘蔗糖、マンニトール、ソルビトール、セルロース、種々の型の澱粉および（または）グリシン、および滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸またはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムおよび（または）ポリエチレングリコールと一緒に、活性化合物を含有する錠剤またはカプセル（ゼラチンカプセル）が使用される。錠剤は、また、結合剤、例えば炭酸マグネシウム、珪酸アルミニウムマグネシウム、澱粉、ゼラチン、トラガントガム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび（または）ポリビニルピロリドン、および必要に応じて、着色剤、風味剤および甘味剤を含有する。注射用の溶液は、好ましくは、等張性の溶液または懸濁液であり、これらは滅菌することができるそして補助剤、例えば防腐剤、安定剤、湿潤剤および（または）乳化剤、可溶化剤、滲透圧を調節する塩および（または）緩衝物質を含有することができる。必要に応じてさらに他の薬理的に活性な物質を含有することができる本発明による医薬製剤は、例えば普通の混合、顆粒化および糖-被覆方法により製造されそして活性化合物0.1~80%、好ましくは約5%~約65%を含有する。

【0015】経口投与は、医薬的に慣用の製剤、例えば慣用の賦形剤および（または）成分との混合物として1日の投与量当たり活性化合物5~1000mg、好ましくは20~200mgを含有する錠剤、被覆錠剤またはカプセルの形態で行われる。好ましくは、1日当たり1~3回、5~200mgの個々の投与量を与えることができる。しかしながら、処理される患者の型および体重、障害の性質および程度、製剤および投与の型および投与が行われる時間または間隔によって、上述した投与量から外れることも必要でありうる。すなわち、ある場合においては、上述した量より少ない量の化合物で処理することで十分である一方で、或る場合においては、活性化合物の上述した量を超えなければならない。それぞれの場合において必要な活性化合物の最適な投与量および投与の型は、専門的知識によって当該技術に精通せし者により確立することができる。

【0016】式Iの化合物およびその生理学的に許容し得る塩は、脂質代謝の障害、特に高脂血症の治療に対する理想的な薬剤である。式Iの化合物は、また血清コレステロールレベルに影響を与えるのにおよび動脈硬化症

状の予防および治療に対して適している。以下の知見は、本発明による化合物の薬理学的活性を確認するものである。本発明による化合物の生物学的試験は、ウサギの回腸の刷子縁膜小胞(vesicle)における $[^3\text{H}]$ -タウロコレート取り込みの阻害の測定によって実施した。阻害試験は、以下のようにして実施した。

【0017】1. ウサギの回腸からの刷子縁膜小胞の製造

小腸の腸細胞からの刷子縁膜小胞の製造は、いわゆるMg²⁺沈澱法を使用して実施した。雄のニュージーランドウサギ（体重2~2.5kg）を、テトラカインHC1 2.5mg、エンブトラミド100mgおよびメベゾニウムヨージド25mgの水溶液T61^(R)の0.5mlの静脈内注射によって犠牲にした。小腸を除去しそして氷冷生理食塩溶液ですすいだ。小腸の末端の7/10（経口-直腸方向において測定した、すなわち活性Na⁺-依存性胆汁酸輸送系を含有する末端回腸）を、刷子縁膜小胞の製造に使用した。この腸を、-80℃で窒素下でプラスチック袋中で凍結した。膜小胞の製造のために、凍結した腸を、水浴中で30℃で解凍した。粘膜をばらばらにして除きそして氷冷した12mMトリス/HCl緩衝液（pH7.1）/300mMマンニトール、5mM EGTA/10mg/リットルのフェニルメチルスルホニルフルオリド/1mg/リットルの大豆からのトリプシン阻害剤（32U/mg）/0.5mg/リットルの牛の肺からのトリプシン阻害剤（193U/mg）/5mg/リットルのバシトラシン60mlに懸濁した。氷冷した蒸留水で300mlに稀釈した後、氷冷しながら、Ultraturrax（18-rod、1KA Werk Staufen, Germany）を使用して75%の最高動力において3分間均質化を実施した。1M MgCl₂溶液3mlの添加（最終濃度10mM）後、均質化物を0℃で正確に1分間放置した。Mg²⁺の添加によって、刷子縁膜を除いた細胞膜は凝集しそして沈澱する。3000×gで15分遠心分離（5000rpm、SS-34ローター）した後、沈澱を捨てそして刷子縁膜を含有する上澄液を、48000×gで30分遠心分離（20000rpm、SS-34ローター）した。上澄液を捨てそして沈澱を、Potter Elvehjemホモゲナイザー（Braun Melsungen、900rpm、10ストローク）を使用して、12mMトリス/HCl緩衝液（pH7.1）/60mMマンニトール、5mM EGTAの60ml中で再均質化した。1M MgCl₂溶液0.1mlの添加および0℃における15分のインキュベーション時間後に、3000×gにおける遠心分離を再び15分実施した。それから、上澄液を、再び48000×gで30分遠心分離（20000rpm、SS-34ローター）した。沈澱を、10mMトリス/HEPES緩衝液（pH7.4）/300mMマンニトールの30mlにとりそして1000rpmにおけるPotter Elvehjemホモゲナイザー中で20ストロークによって均質に再懸濁した。48000×gで30分遠心分離（200

00rpm、SS-34 ローター) した後、沈澱を、トリス/HEPES緩衝液 (pH7.4) /280mMマンニトールの0.5~2mlにとり (最終濃度20mg/ml) そして27のゲージニードルを有するツベルクリン注射器によって再懸濁した。小胞は、製造後直ぐに輸送調査に対して使用するかまたは4mgずつ-196℃で液体窒素中で貯蔵した。

【0018】2. 回腸の刷子縁膜小胞におけるNa⁺-依存性 [³H] タウロコレート吸収の阻害

上述した刷子縁膜小胞における基質の吸収は、いわゆる膜過渡技術によって測定した。小胞懸濁液10μl (蛋白質100μg) を、適当なリガンドを有するインキュベーション培地 (90μl) を含有するポリスチレンインキュベーション管 (11×70mm) の壁面上に小滴としてピペット導入した。インキュベーション培地は、[³H(G)]-タウロコレート (比活性: 2.1Ci/ミリモル) 0.75μl = 0.75μCi / 10mMタウロコレート 0.5μl / ナトリウム輸送緩衝液 (10mMトリス/HEPES (pH7.4) / 100mMマンニトール / 100mM NaCl) (Na-T-B) 8.75μl またはカリウム輸送緩衝液 (10mMトリス/HEPES (pH7.4) / 100mMマンニトール / 100mM KCl) (K-T-B) 8.75μl および実験によってNa-T-緩衝液またはK-T-緩衝液に溶解した阻害剤溶液80μlを含有する。インキュベーション培地は、ポリビニリデンフルオライド膜フィルター (SYHV LO 4N S, 0.45μm, 4mmφ, Millipore, Eschborn, Germany) を通して過した。輸送測定は、小胞をインキュベーション培地と混合することによって開始した。インキュベーションバッチにおけるタウロコレートの濃度は、50μMであった。所望のインキュベーション時間 (慣用的には1分) 後に、輸送を、氷冷中止溶液 (10mMトリス/HEPES (pH7.4) / 150μM KCl) 1mlの添加によって中止した。得られた混合物を、直ぐに硝酸セルロースの膜フィルター (ME 25, 0.45μm, 25mmの直径、Schleicher & Schuell, Dassel, Germany) を通して、25~35mbarの真空下で除去した。フィルターを、氷冷中止溶液で洗浄した。

【0019】放射線標識タウロコレートの吸収の測定のために、膜フィルターを、シンチレーター Quickazint 361 (Zinsser Analytik GmbH, Frankfurt, Germany) 4mlを使用して溶解しそして放射能を、TriCarb 2500装置 (Canberra Packard GmbH, Frankfurt, Germany) における液体シンチレーション測定によって測定した。標準試料による装置の検定後および存在する化学ルミネッセンスに対する補正後に、測定値はdpm (1分当たりの分解) として得た。比較対照値は、それぞれの場合において、Na-T-BおよびK-T-Bにおいて測定した。Na-T-BおよびK-T-Bにおける吸収の差異は、Na⁺-依存性輸送フラクションを与える。IC₅₀

Na⁺は、Na⁺-依存性輸送フラクションが、比較対照に関して50%まで阻害された阻害剤の濃度として示した。

【0020】薬理学的データは、腸胆汁酸輸送系と本発明による化合物との相互作用が末端小腸において調査された一連の試験からなる。結果は、表1において要約される。表1は、ウサギの回腸の刷子縁膜小胞における [³H]-タウロコレート吸収の阻害の測定値を示す。参照物質およびタウロケノデオキシコレート (TCDC) の比およびそれぞれの試験物質を示す。

【0021】

【表1】

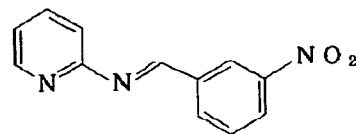
化合物 (実施例)	表 1	
	IC _{50Na} -TCDC [μmol]	IC _{50Na} 物質 [μmol]
6		0.10
10		0.36
32		0.29
36		0.22
61		0.20
70		0.27
72		0.28
83		0.22
86		0.24
101		0.23

以下の実施例は、本発明を実施例に記載された生成物および実施化に限定することなしに、本発明を説明するために示すものである。

【0022】実施例1

【化7】

a.



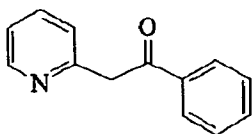
p-トルエンスルホン酸0.7gを、トルエン300ml中の2-アミノピリジン25g (266ミリモル) および3-ニトロベンズアルデヒド40g (265ミリモル) の溶液に加えそして混合物を還流下で6時間加熱した。冷却後、溶剤の半分を真空中で除去しそして残留物を、一夜放置した。得られた沈澱を、吸引除去し、冷トルエンで洗浄しそして真空中で乾燥した。次に、2:1のn-ヘプタン/酢酸エチルから再結晶することによって、イミン48.8g (81%) を得た。

C₁₂H₉N₃O₂ (227.2) MS (FAB) 228.2 M + H⁺

【0023】

【化8】

b.



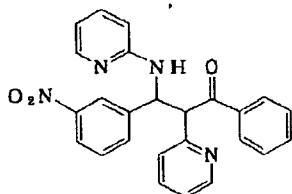
n-ブチルリチウム（ヘキサン中15%）250mlを-55℃で、テトラヒドロフラン770ml中の2-ピコリン50g（0.54モル）の溶液に滴加しそして混合物を、10分撹拌した。それから、それを0℃に加温し、そしてさらに30分後に、-55℃に冷却した。それから、テトラヒドロフラン570ml中のN,N-ジメチルベンズアミド77g（0.52モル）の溶液を徐々に滴加した。添加後、混合物を、室温に加温しそして1時間撹拌した。水500mlおよび濃HCl 35mlの添加後、有機相を分離しそして水性相を酢酸エチルで2回抽出した。MgSO₄上における乾燥後、抽出液を真空中で濃縮しそして残留物を高真空中で蒸留した。沸点134~136℃/0.3mbar。収量：ケトン47.5g（47%）。

C₁₃H₁₁NO(197.2) MS(FAB)198.1 M+H⁺

【0024】

【化9】

c.



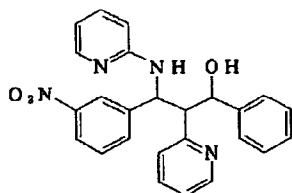
実施例1aからのイミン5.8g（25.5ミリモル）および実施例1bからのケトン5.0g（25.4ミリモル）を、よく混合しそして蒸気浴上で加温した。約20分後に、混合物はとけはじめたそしてさらに加温によって結晶化した。冷後、残留物を酢酸エチル200ml中で加熱沸騰し、冷却しそして沈澱を吸引除去しそして真空中で乾燥した。収量6.7g（62%）。

C₂₅H₂₀N₄O₃(424.2) MS(FAB)425.2 M+H⁺

【0025】

【化10】

d.



実施例1cからのケト化合物3.0g（7.1ミリモル）を、10：1のTHF／水 50mlに溶解し、水素化硼素ナトリウム1.35g（35.7ミリモル）で処理しそして室温で1時間撹拌した。2N HClを使用して、混合物をpH1となしそして50℃で30分撹拌した。冷後、反応混合物を、2N NaOHを使用して塩基性となしそして酢酸エチルで2回抽出した。有機相を、MgSO₄上で乾燥しそして濃縮した。残留物を、6：4のn-ヘプタン／酢酸を使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理した。この方法によって、生成物として2種のラセミ化合物を得た。

第1のフラクション：無極性ラセミ体 1.26g（42%）

C₂₅H₂₂N₄O₃(426.2) MS(FAB)427.2 M+H⁺

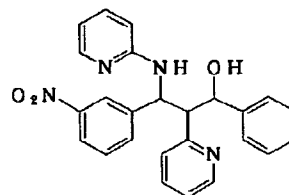
第2のフラクション：極性ラセミ体 1.15g（38%）

C₂₅H₂₂N₄O₃(426.2) MS(FAB)427.2 M+H⁺

【0026】

【化11】

e.

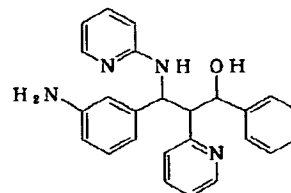


実施例1dからの無極性ラセミ体50mgを、分取用HPLCによってエナンチオマーに分離した。分離は、溶離剤として50：10のn-ヘキサン／2-プロパノール+0.1%ジエチルアミンを使用してCSP Chiralpak カラム (Daicel, Duesseldorf) によって実施した。第1のフラクションとして(-)-エナンチオマー20mgおよび第2フラクションとして(+)-エナンチオマー20mgを得た。

【0027】

【化12】

f.



実施例1dからの無極性ラセミ体1.0g（2.34ミリモル）を、メタノール200mlに溶解しそして10%Pd/C約20mgを使用して、H₂雰囲気下室温で3時間水素添加した。触媒を除去しそして溶液を蒸発した。残留物を、4：1の酢酸エチル／n-ヘプタンを使用して

シリカゲル上でクロマトグラフィー処理した。

収量：アミノ化合物680mg(73%)。

$C_{25}H_{24}N_4O$ (396.2) MS(FAB)397.3 M + H⁺

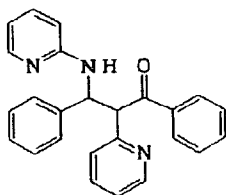
g. 実施例1 dからの極性ラセミ体2.0g(4.69ミリモル)から、実施例1 fに対して記載した方法によって、相当するアミノ化合物1.2g(65%)を得た。

$C_{25}H_{24}N_4O$ (396.2) MS(FAB)397.2 M + H⁺

【0028】実施例2

【化13】

a.



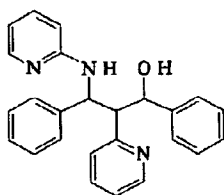
実施例1 bからのケトン78.8g(0.4モル)、2-アミノピリジン37.6g(0.4モル)およびベンズアルデヒド21.2g(0.4モル)を、エタノール1リットルに溶解しそして溶液を、良好な攪拌下で1.5時間加熱還流した。それから、それを、さらに4時間攪拌しそして一夜放置した。沈澱を吸引濾去し、少量のエタノールで洗浄しそして真空中で乾燥した。収量134g(88%)

$C_{25}H_{21}N_3O$ (379.2) MS(FAB)380.1 M + H⁺

【0029】

【化14】

b.



実施例2 aからのケトン56.9g(0.15モル)を、メタノール1リットルに懸濁しそして水100ml中のNaBH₄ 60gに徐々に少量ずつ加えた。温度は、22℃から34℃に上昇する。アルコールを、真空中で除去しそして残留物を水約200mlで処理しそして酢酸エチルで3回抽出した。有機相を、乾燥しそして蒸発した。残留物を、2:1のn-ヘプタン/酢酸エチルを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理した。2種のラセミ化合物が得られた。

第1のフラクション：無極性ラセミ体 43g(75%)

$C_{25}H_{23}N_3O$ (381) MS(FAB)382 M + H⁺

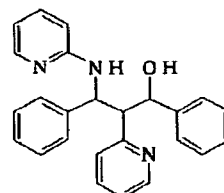
第2のフラクション：極性ラセミ体 14g(24%)

$C_{25}H_{23}N_3O$ (381) MS(FAB)382 M + H⁺

【0030】

【化15】

c.



実施例2 bからの無極性ラセミ体100mgを、実施例1 eに記載した方法によって分割した。すなわち、溶離剤として25:10のn-ヘキサン/2-プロパノール+0.1%ジエチルアミンを使用して、第1フラクションとして(-)-エナンチオマー40mgおよび第2フラクションとして(+)-エナンチオマー30mgを得た。

【0031】実施例4

【化16】

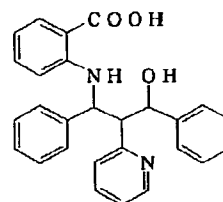


表2における実施例48の無極性ラセミ体を、実施例2と同様にして製造した。このメチルエステル160mg(0.36ミリモル)を、エタノール20mlに溶解し、2N NaOH水溶液1.6mlで処理しそして室温で40時間攪拌した。それから、溶剤を完全に除去し、残留物を水に溶解しそして溶液を、2N塩酸を使用してpH6.5に調節した。それを、酢酸エチル50mlで2回抽出しそして有機相を乾燥しそして濃縮した。残留物を、1:1のn-ヘプタン/酢酸エチルを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して生成物110mg(71%)を得た。

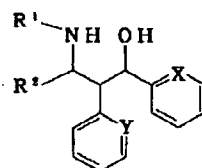
$C_{27}H_{24}N_2O_3$ (424.2) FAB 425.2 M + H⁺

相当する出発化合物から出発して、実施例1~4に記載した方法と同様にして、表2~6の実施例の化合物を得た。

【0032】

【表2】

表 2

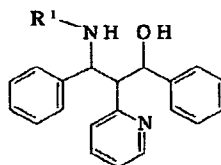


実施例	R ¹	R ²	X	Y		実験式(分子質量)	MS(FAB)
5	フェニル	フェニル	CH	N	無極性ラセミ体	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O(380.2)	381 M+H ⁺
6	フェニル	フェニル	CH	N	極性ラセミ体	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O(380.2)	381 M+H ⁺
7	2-ピリジル	フェニル	CH	CH	無極性ラセミ体	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O(380.2)	381 M+H ⁺
8	3-ピリジル	フェニル	CH	N	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O(381.2)	382 M+H ⁺
9	3-ピリジル	フェニル	CH	N	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O(381.2)	382 M+H ⁺
10	2-ピリジル	3-チエニル	CH	N	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ OS(387)	388 M+H ⁺
11	2-ピリミジル	フェニル	CH	N	無極性ラセミ体	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O(382.2)	383 M+H ⁺
12	2-ピリミジル	フェニル	CH	N	極性ラセミ体	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O(382.2)	383 M+H ⁺
13	2-ピリジル	2-ピリジル	CH	N	無極性ラセミ体	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O(382.2)	383 M+H ⁺
14	2-ピリジル	2-ピリジル	CH	N	極性ラセミ体	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O(382.2)	383 M+H ⁺
15	2-ピリジル	3-ピリジル	CH	N	無極性ラセミ体	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O(382.2)	383 M+H ⁺
16	2-ピリジル	フェニル	N	N	無極性ラセミ体	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O(382.2)	383 M+H ⁺
17	2-ピリジル	フェニル	N	N	極性ラセミ体	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O(382.2)	383 M+H ⁺

【0033】

【表3】

表 3



実施例	R ¹		実験式(分子質量)	MS(FAB)
18	2-(3-ニトロピリジル)	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₃ (426.2)	427.2 M+H ⁺
19	2-(3-ニトロピリジル)	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₃ (426.2)	427.2 M+H ⁺
20	2-(3-アミノピリジル)	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O(396.2)	397.3 M+H ⁺
21	2-(3-アミノピリジル)	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O(396.2)	397.3 M+H ⁺
22	2-(5-ニトロピリジル)	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₃ (426.2)	427.1 M+H ⁺
23	2-(5-ニトロピリジル)	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₃ (426.2)	427.1 M+H ⁺
24	2-(5-アミノピリジル)	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O(396.2)	397.1 M+H ⁺
25	2-(3-ヒドロキシピリジル)	第1ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₃ (397.2)	398 M+H ⁺
26	2-(3-ヒドロキシピリジル)	第2ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397.2)	398 M+H ⁺
27	2-(3-ヒドロキシピリジル)	第3ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397.2)	398 M+H ⁺
28	2-(3-ベンジルオキシピリジル)	第1ラセミ体	C ₃₂ H ₂₉ N ₃ O ₂ (487.3)	488 M+H ⁺

【0034】

【表4】

表3 (続き)

実施例	R ¹		実験式(分子質量)	MS(FAB)
29	2-(3-ベンジルオキシピリジル)	第2ラセミ体	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ (487.3)	488 M+H ⁺
30	2-(3-ベンジルオキシピリジル)	第3ラセミ体	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ (487.3)	488 M+H ⁺
31	2-(5-メトキシピリジル)	無極性ラセミ体	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ (411.2)	412 M+H ⁺
32	2-(5-メトキシピリジル)	極性ラセミ体	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ (411.2)	412 M+H ⁺
33	2-(5-エトキシピリジル)	第1ラセミ体	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ (425.2)	426 M+H ⁺
34	2-(5-エトキシピリジル)	第2ラセミ体	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ (425.2)	426 M+H ⁺
35	2-(5-エトキシピリジル)	第3ラセミ体	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ (425.2)	426 M+H ⁺
36	2-(5-エトキシピリジル)	第4ラセミ体	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ (425.2)	426 M+H ⁺
37	2-(5-フルオロピリジル)	無極性ラセミ体	C ₂₀ H ₁₈ FN ₂ O(399.2)	400 M+H ⁺
38	2-(5-フルオロピリジル)	極性ラセミ体	C ₂₀ H ₁₈ FN ₂ O(399.2)	400 M+H ⁺
39	2-(5-クロロピリジル)	無極性ラセミ体	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₂ O(415.1)	416(418)M+H ⁺
40	2-(5-クロロピリジル)	極性ラセミ体	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₂ O(415.1)	416(41) M+H ⁺
41	2-(メチル-ピリジル-5-カルボキシレート)	無極性ラセミ体	C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₃ (439.2)	440.1 M+H ⁺
42	2-(メチル-ピリジル-5-カルボキシレート)	極性ラセミ体	C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₃ (439.2)	440.1 M+H ⁺
43	2-(ピリジル-5-カルボン酸)	無極性ラセミ体	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₃ (425.2)	426.2 M+H ⁺

【0035】

【表5】

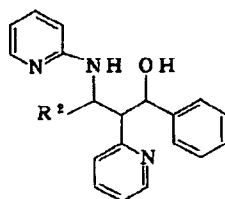
表3 (続き)

実施例	R ¹		実験式(分子質量)	MS(FAB)
44	2-(ピリジル-5-カルボン酸)	極性ラセミ体	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₃ (425.2)	426.2 M+H ⁺
45	2-(ピリジル-5-カルボン酸)		C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ (424.2)	425 M+H ⁺
46	3-ヒドロキシフェニル	無極性ラセミ体	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ (396.2)	397 M+H ⁺
47	3-ヒドロキシフェニル	極性ラセミ体	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ (396.2)	397 M+H ⁺
48	メチル-フェニル-2-カルボキシレート	無極性ラセミ体	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ (438.2)	439.2 M+H ⁺
49	メチル-フェニル-2-カルボキシレート	極性ラセミ体	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ (438.2)	439.2 M+H ⁺
50	フェニル-2-カルボン酸		C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ (424.2)	425.2 M+H ⁺

【0036】

【表6】

表 4



実施例	R ²		実験式(分子質量)	MS(FAB)
51	2-ニトロフェニル	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₈ (426.2)	427.2 M+H ⁺
52	2-ニトロフェニル	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₈ (426.2)	427.2 M+H ⁺
53	3-ニトロフェニル	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₈ (426.2)	427.2 M+H ⁺
54	3-ニトロフェニル	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₈ (426.2)	427.2 M+H ⁺
55	3-ニトロフェニル	実施例53の(-)-エナンチオマー		
56	3-ニトロフェニル	実施例53の(+)-エナンチオマー		
57	4-ニトロフェニル	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₈ (426.2)	427.1 M+H ⁺
58	4-ニトロフェニル	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₈ (426.2)	427.1 M+H ⁺
59	2-アミノフェニル	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O (396.2)	397.2 M+H ⁺
60	2-アミノフェニル	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O (396.2)	397.2 M+H ⁺

【0037】

【表7】

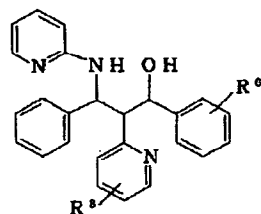
表4(続き)

実施例	R ²		実験式(分子質量)	MS(FAB)
61	2-アミノフェニル	実施例59の(-)-エナンチオマー		
62	2-アミノフェニル	実施例59の(+)-エナンチオマー		
63	3-アミノフェニル	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O (396.2)	397.3 M+H ⁺
64	3-アミノフェニル	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O (396.2)	397.2 M+H ⁺
65	4-アミノフェニル	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O (396.2)	397.3 M+H ⁺
66	4-アミノフェニル	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O (396.2)	397.2 M+H ⁺
67	2-ヒドロキシフェニル	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397.2)	398.2 M+H ⁺
68	2-ヒドロキシフェニル	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397.2)	398 M+H ⁺
69	2-ヒドロキシフェニル	実施例67の(+)-エナンチオマー	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397.2)	398 M+H ⁺
70	2-ヒドロキシフェニル	実施例67の(-)-エナンチオマー	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397.2)	398 M+H ⁺
71	3-ヒドロキシフェニル	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397.2)	398 M+H ⁺
72	3-ヒドロキシフェニル	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397.2)	398 M+H ⁺
73	4-ヒドロキシフェニル	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397.2)	398 M+H ⁺
74	4-ヒドロキシフェニル	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397.2)	398 M+H ⁺
75	2-ベンジルオキシフェニル	無極性ラセミ体	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₂ (487.2)	488 M+H ⁺
76	2-ベンジルオキシフェニル	極性ラセミ体	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₂ (487.2)	488 M+H ⁺
77	4-アセトキシフェニル	無極性ラセミ体	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ (439.1)	440 M+H ⁺
78	4-アセトキシフェニル	極性ラセミ体	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ (439.1)	440 M+H ⁺

【0038】

【表8】

表 5



実施例	R ⁵	R ⁶		実験式(分子質量)	MS(FAB)
79	4-メトキシ	H	無極性ラセミ体	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ (411.2)	412 M+H ⁺
80	4-メトキシ	H	極性ラセミ体	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ (411.2)	412 M+H ⁺
81	H	3-ヒドロキシ	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397.2)	398 M+H ⁺
82	H	4-ヒドロキシ	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397.2)	398 M+H ⁺
83	H	3-メトキシ	無極性ラセミ体	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ (411.2)	412 M+H ⁺
84	H	3-メトキシ	極性ラセミ体	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ (411.2)	412 M+H ⁺
85	H	4-メトキシ	無極性ラセミ体	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ (411.2)	412 M+H ⁺
86	H	4-メトキシ	極性ラセミ体	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ (411.2)	412 M+H ⁺
87	H	4-アミノ	無極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O (396.2)	397 M+H ⁺
88	H	4-アミノ	極性ラセミ体	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O (396.2)	397 M+H ⁺
89	H	4-ベンジルオキシカルボニルアミド	無極性ラセミ体	C ₃₃ H ₃₀ N ₄ O ₅ (530.2)	531 M+H ⁺
90	H	4-ベンジルオキシカルボニルアミド	極性ラセミ体	C ₃₃ H ₃₀ N ₄ O ₅ (530.2)	531 M+H ⁺

【0039】

【表9】

表 6



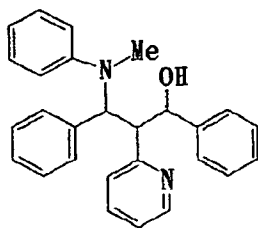
実施例	R ¹	R ²	R ⁶	実験式(分子質量)	MS(FAB)
91	ピリジル	2-アミノフェニル	4-メトキシ	C ₂₆ H ₂₃ N ₄ O ₂ (426.2)	427 M+H ⁺
92	ピリジル	2-ニトロ-5-ヒドロキシ フェニル	H	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₄ (442.2)	443.1 M+H ⁺
93	ピリジル	2-アミノ-5-ヒドロキシ フェニル	H	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₄ (412.2)	413.2 M+H ⁺
94	3,5-ビス(トリフルオロ メチル)フェニル	フェニル	H	C ₂₈ H ₂₂ F ₆ NO	

【0040】

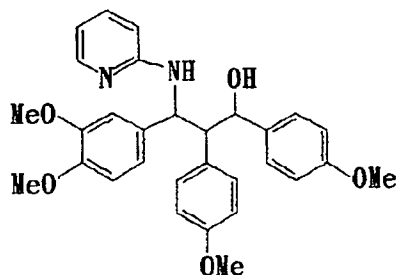
【表10】

実施例	構造	実験式(分子質量)	MS(FAB)
-----	----	-----------	---------

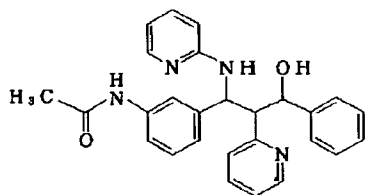
95

 $C_{27}H_{26}N_2O$ (394.2)395 $M+H^+$

96

 $C_{30}H_{32}N_2O_5$ (500.2)501 $M+H^+$

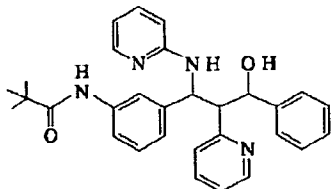
【0041】実施例97
【化17】



実施例63からのアミノ化合物300mg (0.76ミリモル)を、ピリジン10mlに溶解し、無水酢酸75 μ l (0.80ミリモル)およびジメチルアミノピリジン5mgで処理しそして室温で2時間攪拌した。それから、水30mlを加えそして混合物を、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を、乾燥しそして濃縮した。4:1のn-ヘプタン/酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィー処理によって、生成物200mg (60%)を得た。

$C_{27}H_{26}N_4O_2$ (438.2) MS(FAB) 439.2 $M+H^+$

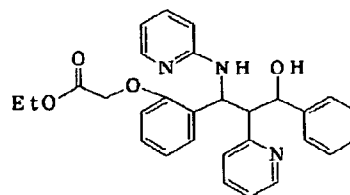
【0042】実施例98
【化18】



実施例97と同様にして、塩化ピバロイルを使用して、上記化合物を得た。

$C_{30}H_{32}N_4O_2$ (480.3) MS(FAB) 481.3 $M+H^+$

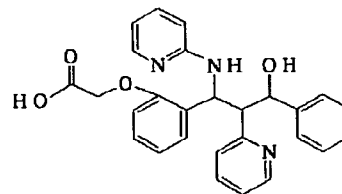
【0043】実施例99
【化19】



実施例67の化合物1.99g (0.005モル)および粉末状の炭酸カリウム1gをはじめにジメチルホルムアミド50mlに導入した。プロモ酢酸エチル0.7ml (0.006モル)を溶液に加えてそれを6時間加熱還流した。それから、それを真空中で濃縮しそして残留物を、2:1のn-ヘプタン/酢酸エチルを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理した。収量1.94g (80%)。

$C_{29}H_{29}N_3O_4$ (483) MS(FAB) 484 $M+H^+$

【0044】実施例100
【化20】

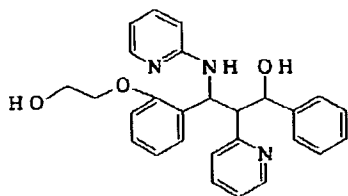


実施例100の化合物は、実施例4に記載した方法によって、実施例99の化合物から製造した。

$C_{27}H_{25}N_3O_4$ (455) MS(FAB) 456 $M+H^+$

【0045】実施例101

【化21】

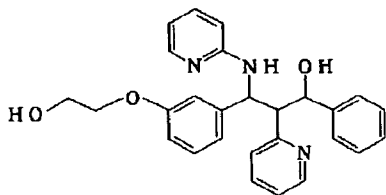


実施例67の化合物1.99g(0.005モル)および炭酸エチレン8.8g(0.1モル)を、油浴中で90～95℃に加熱した(融解)。この温度で、炭酸カリウム0.14g(0.001モル)を加えそして混合物を5時間撹拌した。冷後、得られた溶液を、濾過しそして真空中で濃縮した。1:1のn-ヘプタン/酢酸エチルを使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して生成物1.5g(68%)を得た。

$C_{27}H_{27}N_3O_3$ (441) MS(FAB) 442 M+H⁺

【0046】実施例102

【化22】



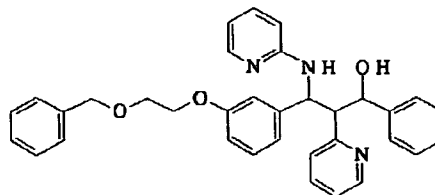
実施例102の化合物は、実施例101に対して記載し

た方法と同様にして実施例71の化合物から得た。

$C_{27}H_{27}N_3O_3$ (441) MS(FAB) 442 M+H⁺

【0047】実施例103

【化23】

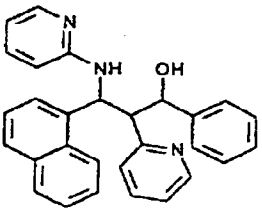
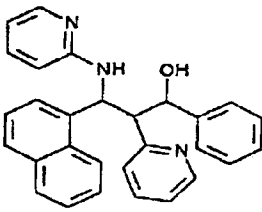
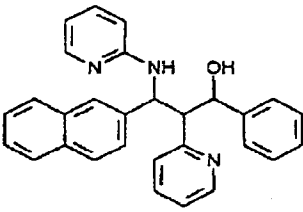
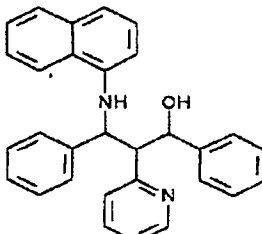


アゾジカルボン酸ジイソプロピル4.04g(20ミリモル)そしてそれから、実施例71の化合物3.97g(10ミリモル)を、アルゴン下において乾燥THF 100ml中のベンジルオキシエタノール1.83g(12ミリモル)およびトリフェニルホスフィン3.67g(14ミリモル)の溶液に加えた。一夜撹拌した後、溶剤を除去し、そして残留物を、再び酢酸エチルに溶解した。この溶液を、 Na_2CO_3 溶液と一緒に振盪することによって2回抽出し、それから乾燥しそして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー処理によって、生成物3.85g(72%)を得た。

$C_{34}H_{33}N_3O_3$ (531.3) MS(FAB) 532 M+H⁺

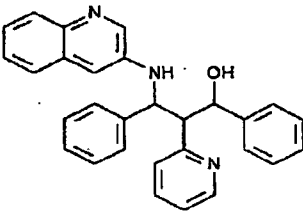
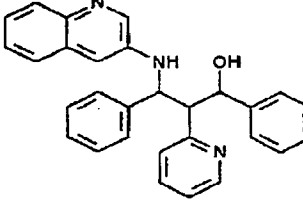
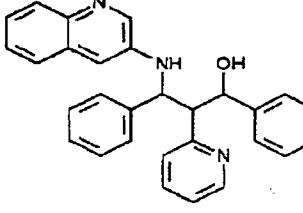
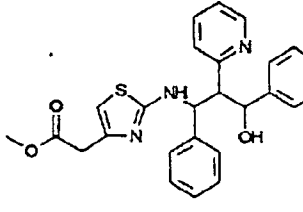
【0048】

【表11】

実施例	構造	実験式(分子質量) 注 釈	MS
104		$C_{29}H_{25}N_3O$ (431.54) 無極性ラセミ体	432 (M+1)
105		$C_{29}H_{25}N_3O$ (431.54) 極性ラセミ体	432 (M+1)
108		$C_{29}H_{25}N_3O$ (431.54) 極性ラセミ体	432 (M+1)
107		$C_{30}H_{26}N_2O$ (430.55) 無極性ラセミ体	421 (M+1)

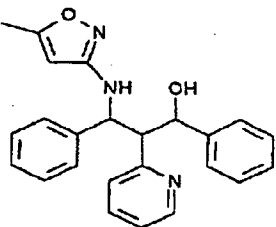
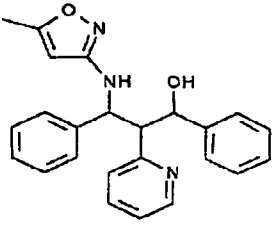
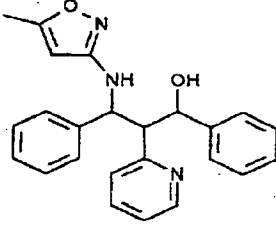
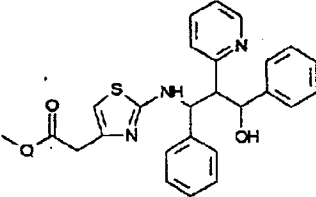
【0049】

【表12】

実施例	構造	実験式(分子質量) 注 釈	MS
108		$C_{29}H_{25}N_3O$ (431.54) 無極性ラセミ体	432 (M+1)
109		$C_{29}H_{25}N_3O$ (431.54) 中程度一極性ラセミ体	432 (M+1)
110		$C_{29}H_{25}N_3O$ (431.54) 極性ラセミ体	432 (M+1)
111		$C_{26}H_{23}N_3O_3S$ (431.54) 極性ラセミ体	432 (M+1)

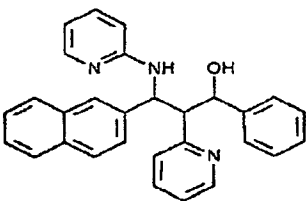
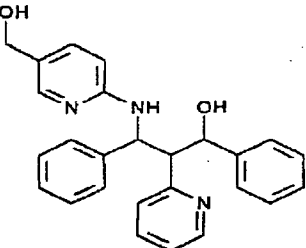
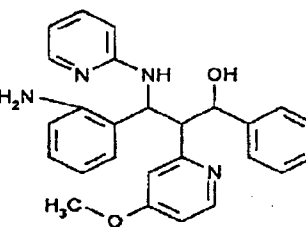
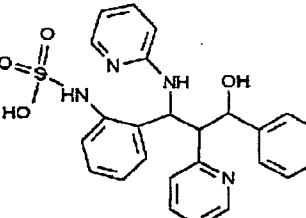
【0050】

【表13】

実施例	構 造	実験式(分子質量) 注 釈	M S
112		$C_{24}H_{23}N_3O_2$ (385.47) 無極性ラセミ体	386 (M+1)
113		$C_{24}H_{23}N_3O_2$ (385.47) 中程度-極性ラセミ体	386 (M+1)
114		$C_{24}H_{23}N_3O_2$ (385.47) 極性ラセミ体	386 (M+1)
115		$C_{26}H_{25}N_3O_3S$ (459.57) 無極性ラセミ体	460 (M+1)

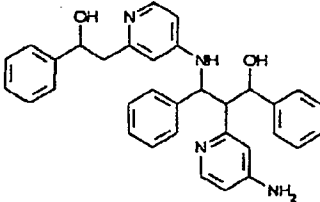
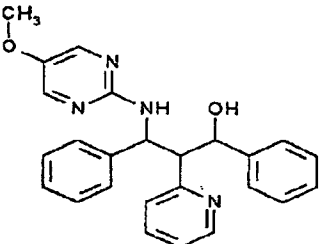
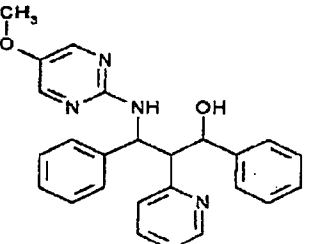
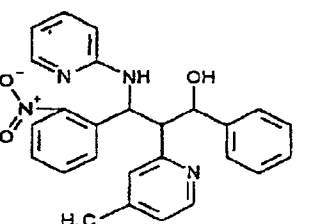
【0051】

【表14】

実施例	構 造	実験式(分子質量) 注 釈	MS
116		$C_{29}H_{25}N_3O$ (431.54) 無極性ラセミ体	432 (M+1)
117		$C_{26}H_{25}N_3O_2$ (411.51) より高い強力な極性ラセミ体	412 (M+H ⁺)
118		$C_{26}H_{25}N_4O_2$ (426.52) 無極性ラセミ体	427 (M+H ⁺)
119		$C_{25}H_{24}N_4O_4S$ (476.56) 立体異性体混合物	477 (M+H ⁺)

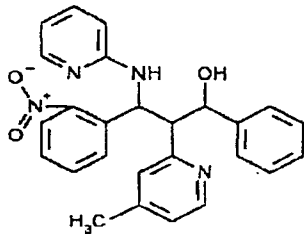
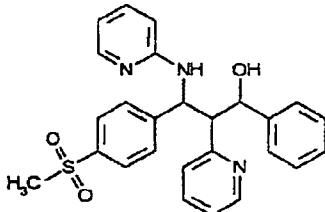
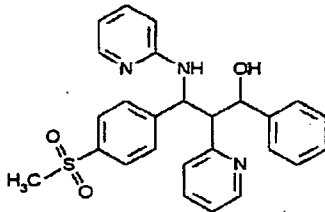
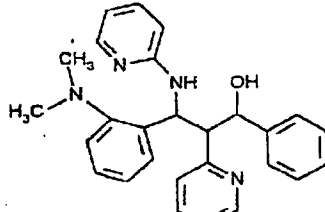
【0052】

【表15】

実施例	構造	実験式(分子質量) 注 釈	MS
120		$C_{33}H_{32}N_4O_2$ (516.65) 立体異性体混合物	515 ($M+H^+$)
121		$C_{25}H_{24}N_4O_2$ (412.5) より低い極性ラセミ体	413 ($M+H^+$)
122		$C_{25}H_{24}N_4O_2$ (412.5) より高い強力な極性ラセミ体	413 ($M+H^+$)
123		$C_{26}H_{24}N_4O_3$ (440.51) より低い強力な極性ラセミ体	441 ($M+H^+$)

【0053】

【表16】

実施例	構造	実験式(分子質量) 注 釈	MS
124		$C_{26}H_{24}N_4O_3$ (440.51) より高い強力な極性 ラセミ体	441 (M+H ⁺)
125		$C_{26}H_{25}N_3O_3S$ (459.57) より低い強力な極性 ラセミ体	460 (M+H ⁺)
126		$C_{26}H_{25}N_3O_3S$ (459.57) より高い強力な極性 ラセミ体	460 (M+H ⁺)
127		$C_{27}H_{26}N_4O$ (424.55) より低い強力な極性 ラセミ体	425 (M+H ⁺)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

C O 7 D 213/73

213/74

239/47

401/12

413/12

417/12

識別記号

2 1 3

2 3 9

2 1 3

2 1 3

F I

C O 7 D 213/73

213/74

239/47

401/12

413/12

417/12

Z

2 1 3

2 3 9

2 1 3

2 1 3

(72)発明者 アルフォンス・エーンゼン
ドイツ連邦共和国64572ビュテルボルン.
ビルケンヴェーク 4

(72)発明者 ヴエルナー・クラマー

ドイツ連邦共和国55130マインツーラウベ
ンハイム、ヘンリーモイザントーシュトラ
ーセ19

(72)発明者 カールーハインツ・バーリングハウス
ドイツ連邦共和国61200ヴェルフアースハ
イム、ヴァインガルテンシュトラーセ31